Faculté de Médecine d'Alger
Département de Médecine
3ème Année Médecine

LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Pr MEDDOUR
Service d'Immunologie - HCA

HISTORIQUE

- **1900** : Metalnikoff – Première observation de phénomène auto-immun. Immunisation de cobaye avec leur propre sperme → production d'auto-Ac inhibant la mobilité des spermatozoïdes in vitro.
- Premier auto-Ac clairement identifié, décrit dans la syphilis, grâce au test de Bordet-Wesserman (BW) : réaction de déviation du complément.
- **1907** : Karl Landsteiner – Ac décelé par la réaction du BW dirigés non pas contre le tréponème mais réagissent avec la fraction lipidique des tissus normaux.
- **1941 :** Coons : décrit un procédé permettant, par conjugaison d'anticorps avec un composant fluorescent, de rendre visible les CI en microscipie ultraviolette.
- **1943** : Pangsborn identifie la cible, la cardiolipine.
- **1948** : Hargraves M.M. décrit la **cellules LE** sur frottis de patients atteint de LED.
  Cellule LE : PNN qui a phagocyté un noyau.
  Phénomène se produit lors de la présence d'Ac anti-ADN.
  Cellule LE longtemps considérée comme marqueur du lupus → détrônée par IFI.
- **1954** : Weller et Coons introduisent la méthode d'**IFI** qui va révolutionner le dépistage des auto-Ac anti-tissulaires.
- **1958** : Le **test de FARR** sera utilisé pour la détection des Ac anti-ADN natif.
- Avec le progrès des méthodes immunologiques (**ELISA** et **immunoblot**), les découvertes d'auto-Ac s'accélèrent.
- **1996** : Peter et Shoenfeld : **200 auto-Ac** répertoriés. Quelques uns ont permis d'isoler de nouvelles MAI.

AUTO-IMMUNITE ET MALADIES AUTO-IMMUNES

INTRODUCTION ET DEFINITIONS

- La fonction essentielle du système immunitaire est l'élimination des agents infectieux, le rejet des greffes et des tumeurs. Il ne réagit pas normalement contre les constituants du soi par induction d'une **TOLERANCE**.

- Les maladies auto-immunes surviennent suite à une **rupture de tolérance** vis-à-vis d'un ou de plusieurs constituants du soi, elles peuvent affecter tous les tissus, tous les organes, et elles sont médiées par des réactions immunitaires (exacerbées) à médiation **cellulaire** et/ou **humorale**.

- Dans le cas contraire, il s'agira d'une **MAI induite** [lupus induit pas un médicament, AHAI induite par un médicament ou un virus (EBV)] ou d'**auto-Ac induits** (HVC, hépatite médicamenteuse avec auto-Ac).

- L'origine de ces MAI est mal connue, mais les connaissances actuelles font apparaître des **facteurs génétiques** de prédisposition, des **facteurs environnementaux** (infections) et des **facteurs immunologiques** (dysrégulation immunitaire…).

- La fréquence de certaines maladies auto-immunes augmente réellement depuis quelques décennies (et pas simplement à cause d'une meilleure approche diagnostique).

INTRODUCTION

- finalité première du système immunitaire = **le maintien de l'intégrité du « soi »**

  ⇒ développement de **<u>réaction immunitaires</u>** vis-à-vis d'agents infectieux, de tumeurs ou d'organes étrangers

  ⇒ développement d'une **tolérance** vis-à-vis des antigènes du « soi »

1. La tolérance centrale

mécanismes intervenant dans la sélection des répertoires B et T au niveau de la moelle osseuse et du thymus
tolérance exclusivement délétionnelle

⇓

élimination physique (apoptose) des lymphocytes portant des Ag du soi

2. La tolérance périphérique

⇓

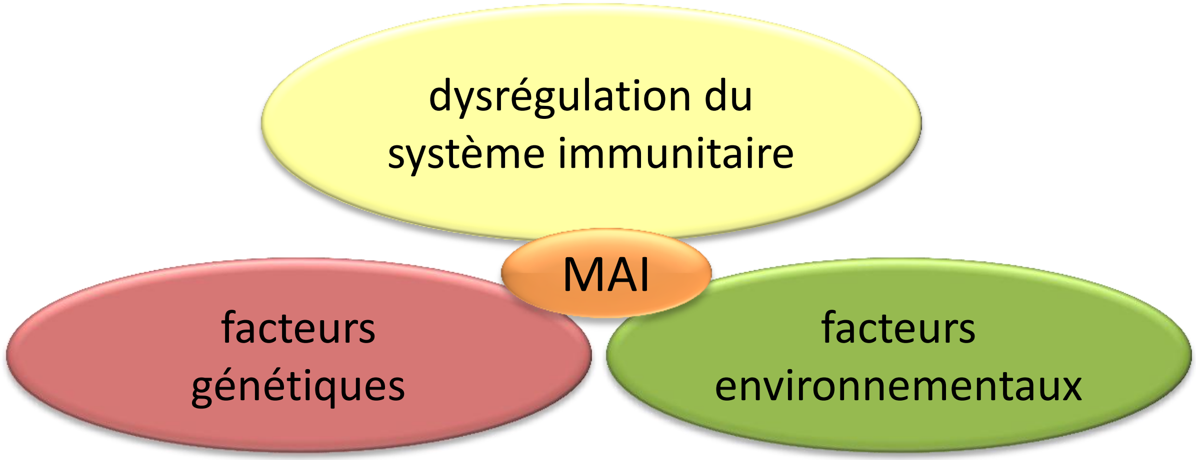
inactivation fonctionnelle des cellules auto-réactives

Pour définir une maladie auto-immune (MAI), il faut disposer de plusieurs critères :

- La mise en évidence d'une réaction AI (**R° d'hypersensibilité**) dirigée contre l'organe, à l'origine des manifestations cliniques.
- La démonstration du rôle pathogène des effecteurs (AI) in vitro ou in vivo.
- La reproduction de la maladie par immunisation avec l'auto-Ag (modèles expérimentaux - animaux).
- La prévention ou suppression de la maladie par un TRT immunosuppresseur.
- Enfin, elle doit être **idiopathique** (**MAI primitive**).

Rupture de Tolérance = Maladies Auto-Immunes

- Maladies résultant de l'échec des mécanismes qui **maintiennent la tolérance** des cellules circulantes T et B vis-à-vis du soi (rupture de la tolérance)
- Elles constituent la **troisième cause de morbidité** dans les pays développés, après le cancer et les maladies cardio-vasculaires, avec une prévalence de 6 à 7 % dans la population générale
- Dues à l'action pathogène de lymphocytes T et/ou de lymphocytes B spécifiques d'auto-antigène, c'est-à-dire d'épitopes ou de peptides faisant partie des constituants naturels de l'organisme.
- Étiologies inconnues et de déterminisme multifactoriel



AUTO-IMMUNITE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

- La réactivité contre le soi n'est pas un phénomène strictement **pathologique** mais **physiologique**.

- Le décuplement de la sensibilité des méthodes de détection des auto-Ac a permis de constater que les auto-Ac existent chez le sujet normal.

- Par exemple, tous les sérums normaux :

  - contiennent des facteurs rhumatoïdes (anticorps anti-IgG) qui jouent un rôle dans l'homéostasie du système immunitaire ;

  - un pourcentage notable de lymphocytes B circulants normaux ont la même spécificité anti-IgG, avec des implications dans la réponse normale contre des antigènes exogènes. Pourtant, dans certaines conditions, des facteurs rhumatoïdes sont pathogènes.

- De plus, par divers mécanismes, des stimulations antigéniques fortes et prolongées (au cours de certains processus infectieux) augmentent la production d'auto-anticorps.

- Ce n'est donc en général pas la simple présence d'auto-anticorps qui est pathologique, mais leurs caractéristiques en termes d'affinité, d'isotypie, de concentration, etc.

- Le dépistage des auto-Ac, **qualitatif** au début, est progressivement devenu **quantitatif** avec une **valeur seuil de signification**, défini par rapport à une population de référence (groupe témoin).

CLASSIFICATION DES AUTO-ANTICORPS

	Auto-anticorps physiologiques (Auto-Ac naturels)	Auto-anticorps pathologiques (Auto-Ac immuns)
Stimulation antigénique	Sans	Souvent prolongée
Isotype	IgM*, IgA	IgG**, IgA**
Titre	Faible	Élevé
Mutations somatiques	Faibles ou absence	Élevé
Affinité	Faible	Forte
Maladie auto-immune	Absente	Présente***

* : Sont souvent T-indépendants et polyspécifiques
** : Sont spécifiques d'antigène.
*** : MAI idiopathique ou primitive.

MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNITE

- La tolérance au soi s'établit pour l'essentiel pendant la vie fœtale dans le thymus.
- La différenciation et la maturation intra-thymique des cellules T conduit à l'élimination de la majorité des cellules T auto-réactives par apoptose (**SELECTION NEGATIVE**).
- L'apparition des phénomènes d'auto-immunité sont imparfaitement connus mais différents mécanismes ont été proposés pour expliquer l'**initiation** et la **régulation** des phénomènes auto-immuns et la production d'**auto-Ac**.
- Ils peuvent être classés en deux groupes :

1- Dysfonctionnement ou dysrégulation immunitaire	2- Stimulation antigénique anormale ou excessive
L'élimination clonale Les LyT a activité suppressive La balance TH1 – TH2 Le réseau idiotypique Le vieillissement Erreurs dans la tolérance centrale et périphérique	L'antigène exclu ou séquestré Le self cryptique Le self modifié L'ignorance du self Le mimétisme moléculaire La stimulation polyclonale Les infections

- D'autres mécanismes sont aussi incriminés dans le déclenchement et l'entretien des phénomènes auto-immuns, conduisant à des MAI.

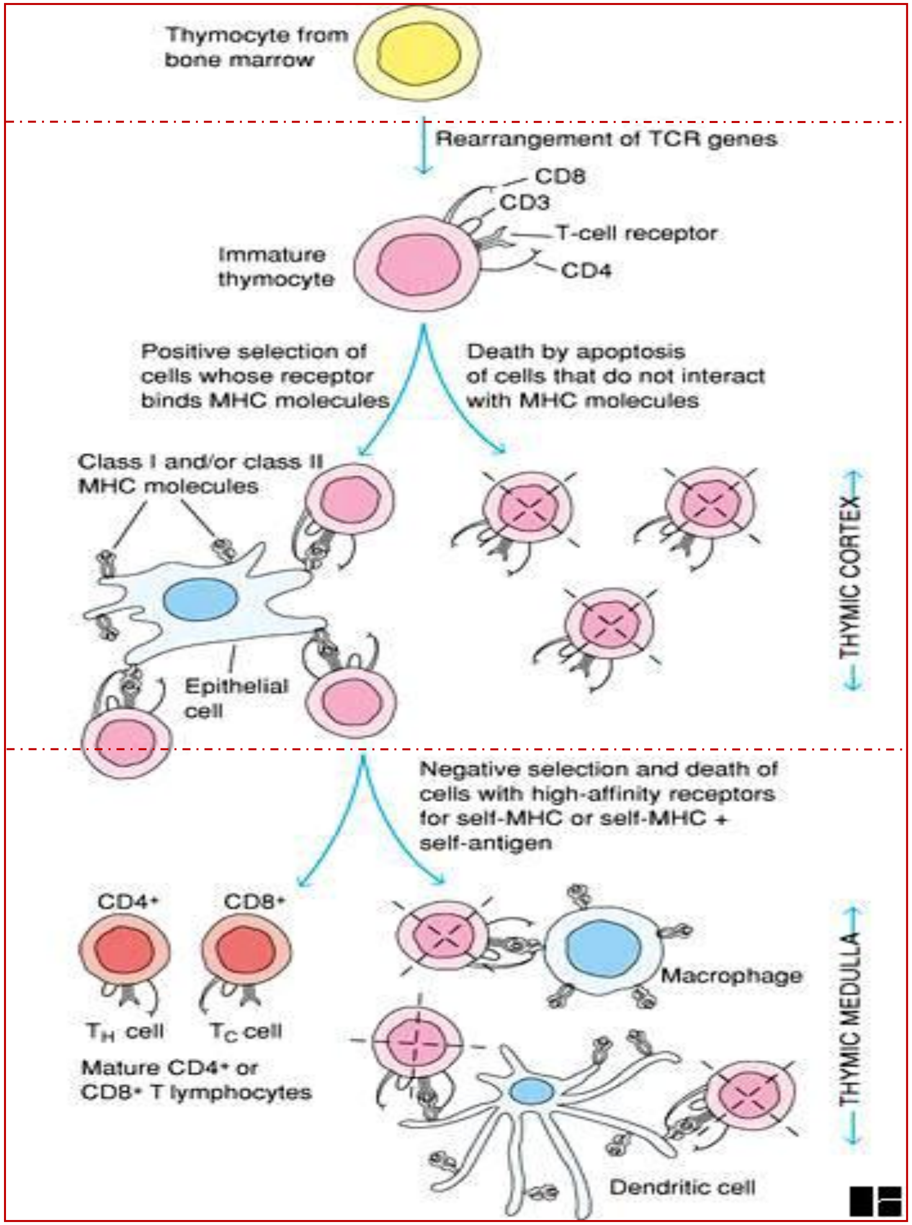
Tolérance centrale

Délétion clonale des lymphocytes T:

- **sélection négative** au cours de la différenciation intra thymique
- la grande majorité des clones T auto réactifs sont éliminés par apoptose
- cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique:

⇒ soit parce que l'auto antigène correspondant n'est pas exprimé dans le thymus (auto antigènes séquestrés)

⇒ soit parce que l'épitope en question n'est pas reconnu avec une avidité suffisante pour entraîner la délétion du clone.



Tolérance centrale

- **délétion clonale** des lymphocytes B :

- **sélection négative** dans la moelle osseuse
- IDEM que celle des lymphocytes T
- au stade de B immature
- d'abord un arrêt de la maturation puis apoptose

La tolérance des lymphocytes B est moins efficace que celle des lymphocytes T. Cependant, la pleine activation des lymphocytes B nécessite, dans la majorité des cas, la coopération de cellules T. Donc, en l'absence de lymphocytes T auto-réactifs fonctionnels, les lymphocytes B auto-réactifs seront peu activés et ne sécréteront, au mieux, que des auto-Ac dits naturels.

Tolérance périphérique

- mécanismes additionnels contribuent à la tolérance en contrôlant les clones ayant échappé à la tolérance centrale par délétion clonale



indifférence

❶**Indifférence** ou **ignorance :**

- concerne les épitopes présentés par les cellules des tissus qui **n'expriment pas de molécules du CMH** : les lymphocytes T peuvent entrer en contact avec eux sans les " voir ", puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope-CMH. C'est par exemple le cas des hématies et du adipocytes.

- le lymphocyte a **une faible affinité** pour l'antigène du soi, même s'il le reconnait il reste ignorant, il est. inactivé

- **antigènes séquestrés** au niveau de certains sites immunologiques privilégiés (cerveau, oeil, testicules, utérus...) dépourvus de lym. activés.

* l'ignorance peut être vaincue par un stimulus fort comme une infection majeure ou un dommage aux tissus(rupture de la barrière liberation des Ag sequestrés)

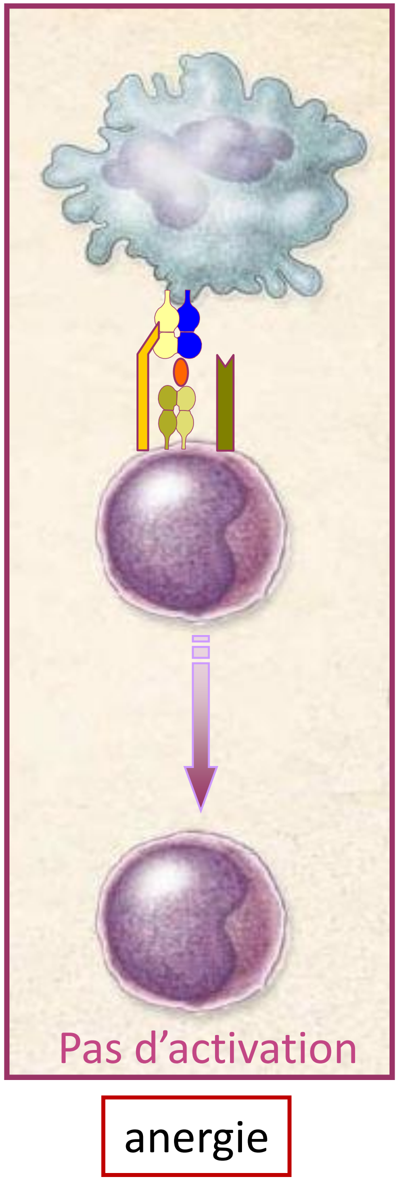
$\Rightarrow$ réactions auto-immunes.

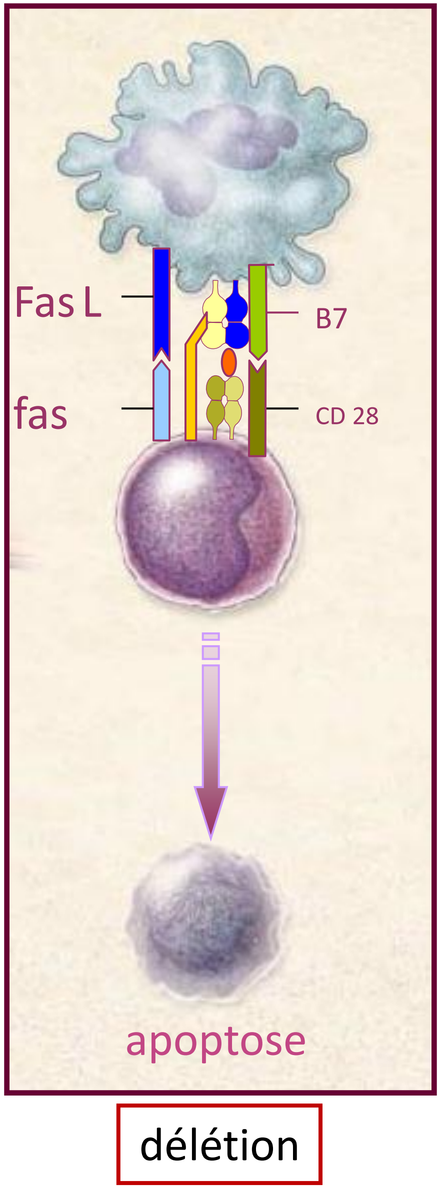
Rupture de tolérance

Tolérance périphérique

❷ **Anergie :** état de non réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes (CD80, CD86).

❸**Apoptose** ou **délétion**:
-si changement de l'affinité avec laquelle le lymphocyte reconnait l'auto-antigène
- si expression des molécules Fas/FasL



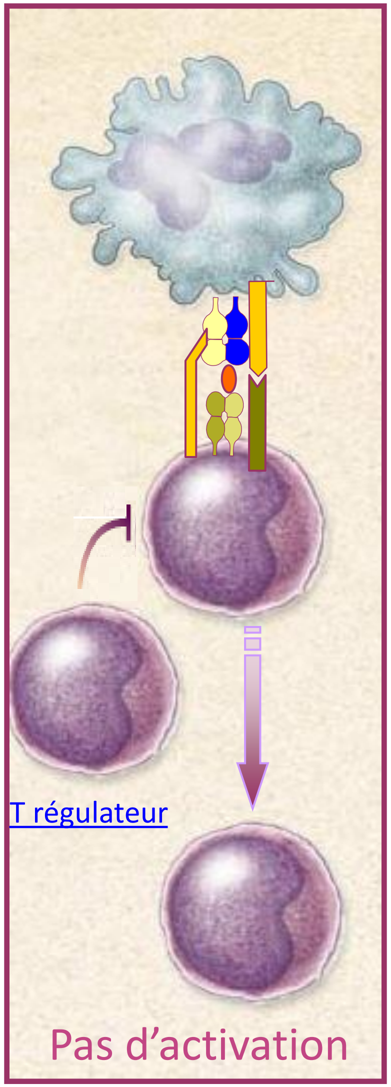


Tolérance périphérique

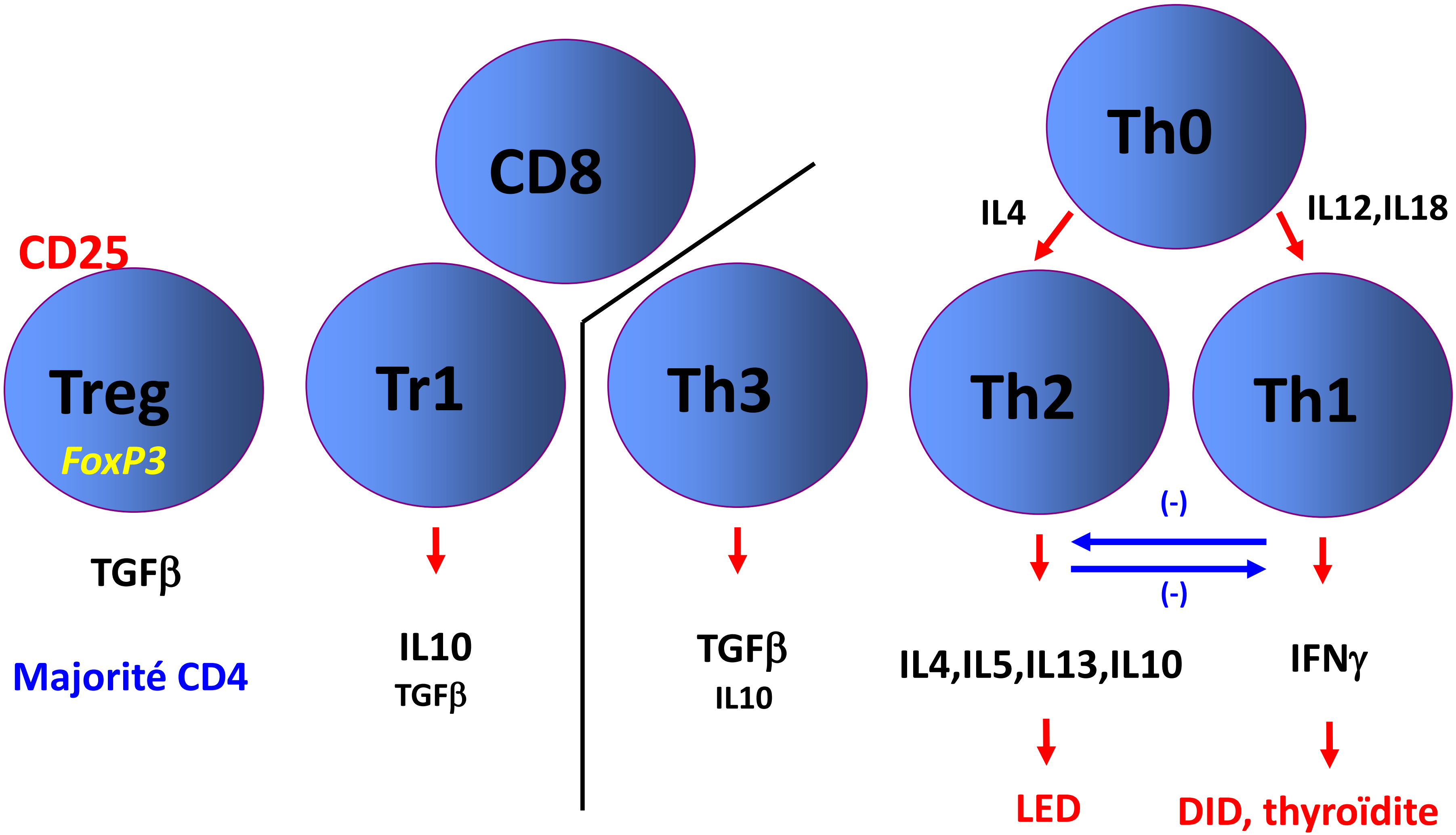
❹mécanisme dépendant des T régulateurs

-les T régulateurs exercent effet immunosuppressif sur l'ensemble des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ se trouvant à proximité

- inhibent la prolifération des lymphocytes T CD4+par un mécanisme de contact cellulaire principalement et par la sécrétion de cytokines immunosuppressives (IL-10 et TGFβ).

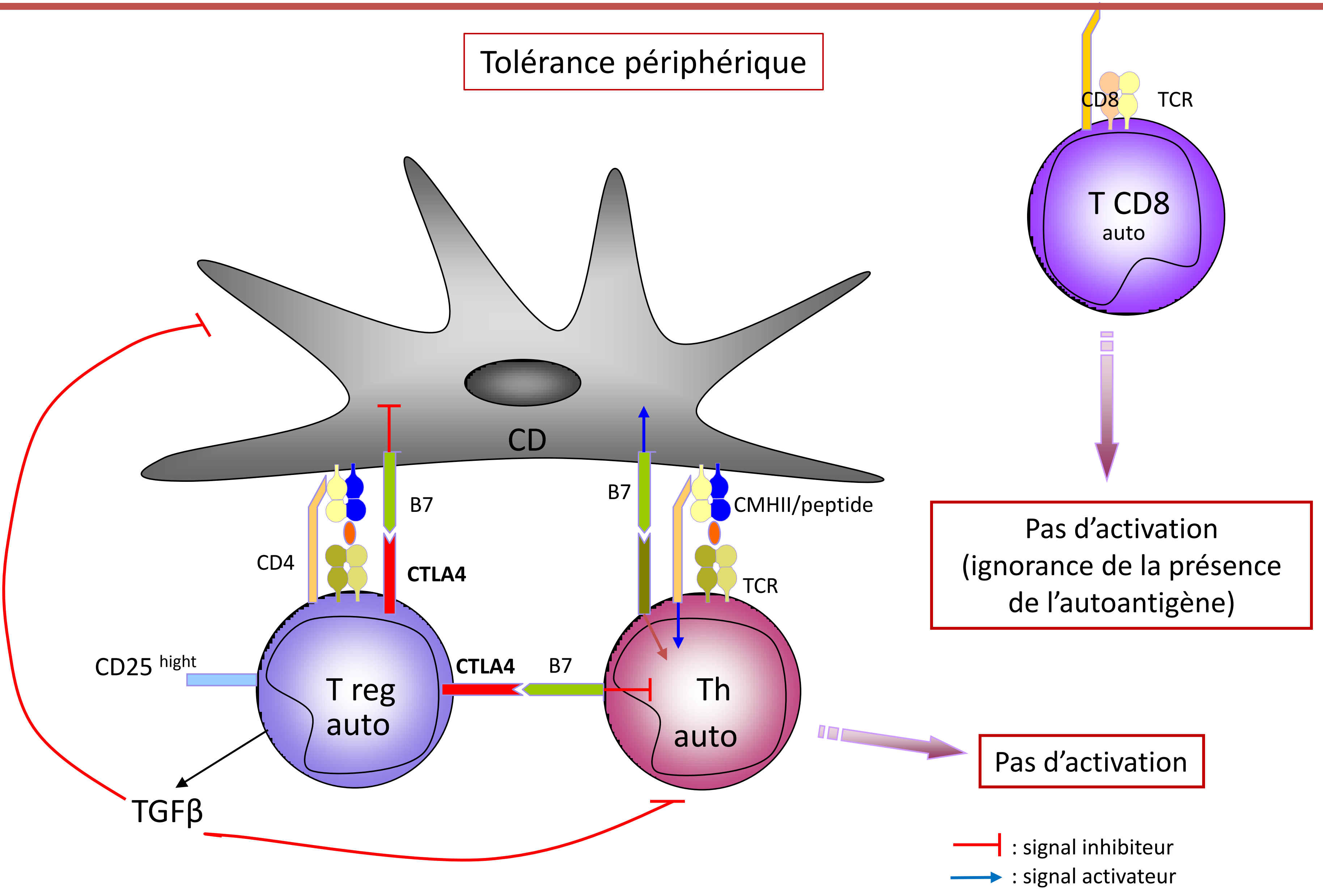


immunorégulation



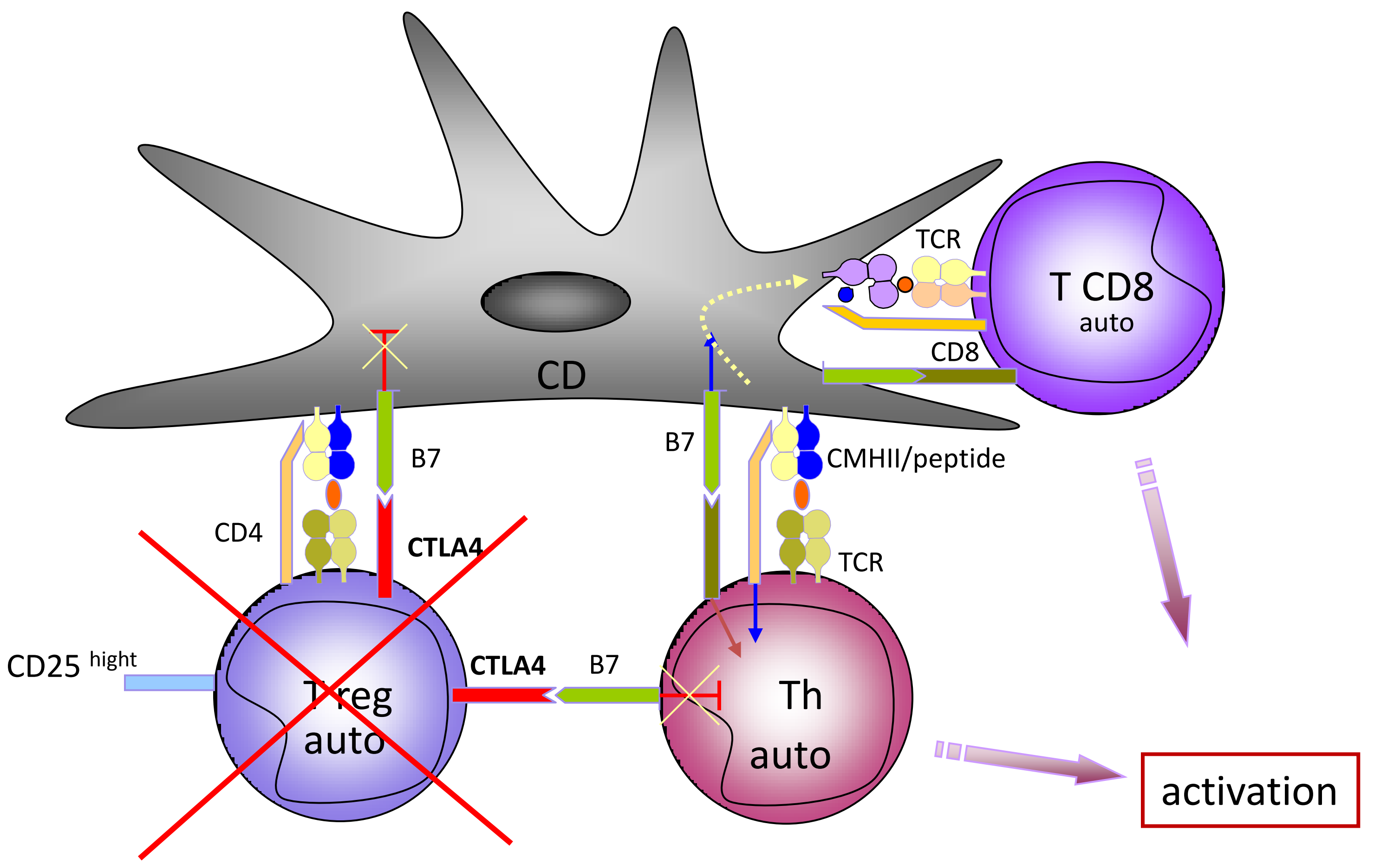
<u>FIGURE I</u> : LyT RÉGULATEURS (Treg) ET BALANCE TH1/TH2

Tolérance périphérique



la régulation de la réponse auto-immune par les T régulateurs (T $CD4^{+}$ $CD25^{+}$)

Tolérance périphérique



Rupture de tolérance

La balance TH1/TH2 : (Figure I)

- Elle est à la base de la régulation de la plupart des réponses immunitaires et des réponses auto-immunes.

- Certaines MAI se déclenchent plus précocement sous l'effet des TH1 alors que les TH2 les retardent (Diabète de la souris NOD).

- A l'inverse, le LED est aggravé par les TH2 alors que certaines cytokines TH1 peuvent l'améliorer.

Le réseau idiotypique :

- A un rôle prépondérant dans la régulation du SI et dans son homéostasie.

- Certains idiotypes (cross-réactifs) communs à des Ac contre les microorganismes et les auto-Ac.

- L'anti-idiotype (image interne de l'antigène) → activation production des deux types d'Ac.

- Ac anti-ADN natif et des Ac anti-Klebsielle partagent même idiotype 16/6.

- Immunisation animaux par l'anti-idiotype 16/6 → apparition d'auto-Ac anti-nucléaires (dont anti-ADNn).

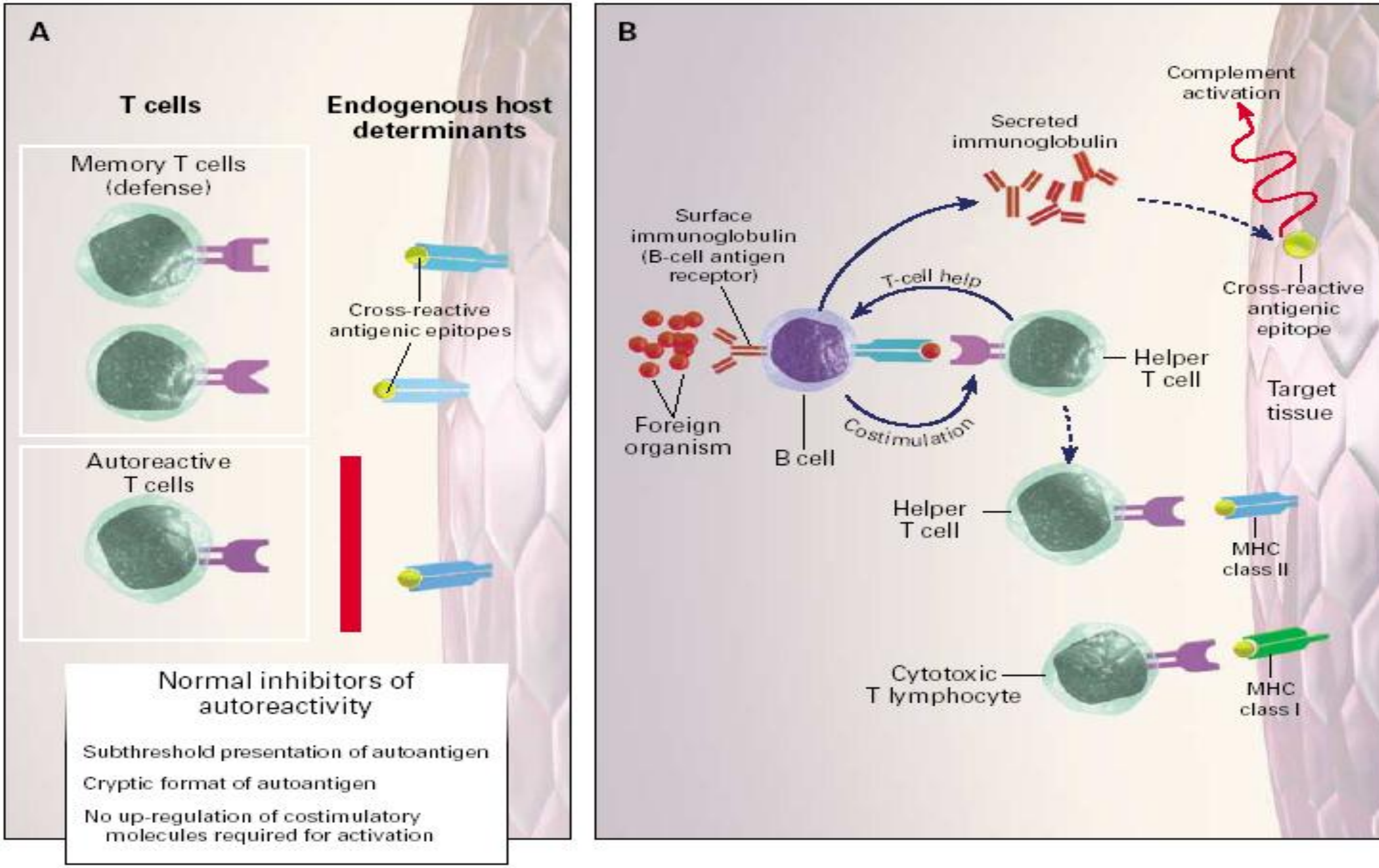


FIGURE II : MIMETISME MOLECULAIRE ET INDUCTION D'UNE REPONSE AUTO-IMMUNE

The New England Journal of Medicine. Volume 341 (27) : 2068-74 (1999).

GENETIQUE DES MAI

- **Les mécanismes décrits ci-dessus, ne semblent *<u>pas suffisants</u>* pour le développement d'une auto-immunité.**

- **En effet le rôle du terrain génétique sous-jacent a été amplement démontré. Pour beaucoup de MAI, on a pu identifier une prédisposition génétique complexe car souvent polygénique (Ex : DID).**

- **Et on sait également que l'on peut retrouver au sein d'une même famille <u>la même</u> MAI, voire, parfois, <u>différentes</u> MAI.**

- **Les gènes peuvent être classés en <u>3 groupes :</u>**

a) Les gènes provoquant un dysfonctionnement métabolique de l'organe cible :

- **Cela semble être le cas du pancréas dans le diabète de la souris NOD et du rat BB, thyroïde dans la thyroïdite du poulet obèse.**
- **Des évènements environnementaux peuvent se substituer à ces gènes et jouer un rôle starter.**
- **Chez l'homme : DID : Infection par le virus Coxackie B, thyroïdite : consommation accrue d'iode, lupus induit : prise médicamenteuse.**

b) Les gènes du système HLA II, I et III :

- **Les liaisons les plus fortes ont été établies avec ces gènes.**
- **Grand intérêt pratique car dans les familles à risque = étude phénotype HLA → prédiction risque développement MAI.**

c) Les gènes du système 3

- **Gènes V du TCR, polymorphisme CTLA-4, cytokines et leurs récepteurs**
- **Récepteurs apoptose Fas, mutations fractions complément.**

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Étude d'agrégation familiales
- formes familiales
- prévalence chez apparentés

Étude des jumeaux
- jumeaux monozygotes 20 à 40%
- jumeaux dizygotes

- des associations HLA et maladies sont connues
- le typage HLA a été effectué pour deux raisons :
  - les gènes ainsi définis codent pour les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui présentent les antigènes (Ag) pouvant être impliqués dans des processus d'auto-immunité
  - pour des raisons techniques, l'analyse du groupage HLA étant très bien faite à grande échelle.

- les stratégies d'études :

  1. analyses de liaison : études de familles multiplex, analyses de la transmissions de gènes dans une famille où au moins deux individus sont atteints de maladie auto-immune, par criblage du génome
  2. études d'association ou études cas-témoins, cherchant à comparer la fréquence d'un allèle HLA pour les malades par rapport à une population témoin et calcul du risque relatif

DID type I :

- Il existe au moins 19 gènes différents qui déterminent la susceptibilité.
- Parmi ceux-ci, le système HLA avec **DR3** et **DR4**.
- En revanche **DR2-DQ0602** et **certains DR4** ont un effet protecteur.
- En position 57 de DQB1 et DRB1, la présence d'acide aspartique confère une résistance.
- Le gène de l'insuline est polymorphe et certains allèles déterminent la susceptibilité.
- L'enzyme de conversion de l'angiotensine augmente le risque de néphropathie, HTA et obésité.

LED :

- Des gènes de susceptibilité ont été situés sur le chromosome 1, 6, 13, 14, 16 et 20.
- HLA **DR2** et **DR3** sont associés à la production d'Ac anti-SSA et anti-SSB.
- HLA **DR4** et **DQ3** avec les Ac anti-Sm et anti-RNP.
- Les déficits de la voie classique **C1q**, **C2** ou **C4** (HLA III) induisent le LED.
- Certains allèles des gènes de HSP70-2 (HLA III), FcγRIIA (R131/R131), Fas/APO-1 ↑ risque LED.

PR :

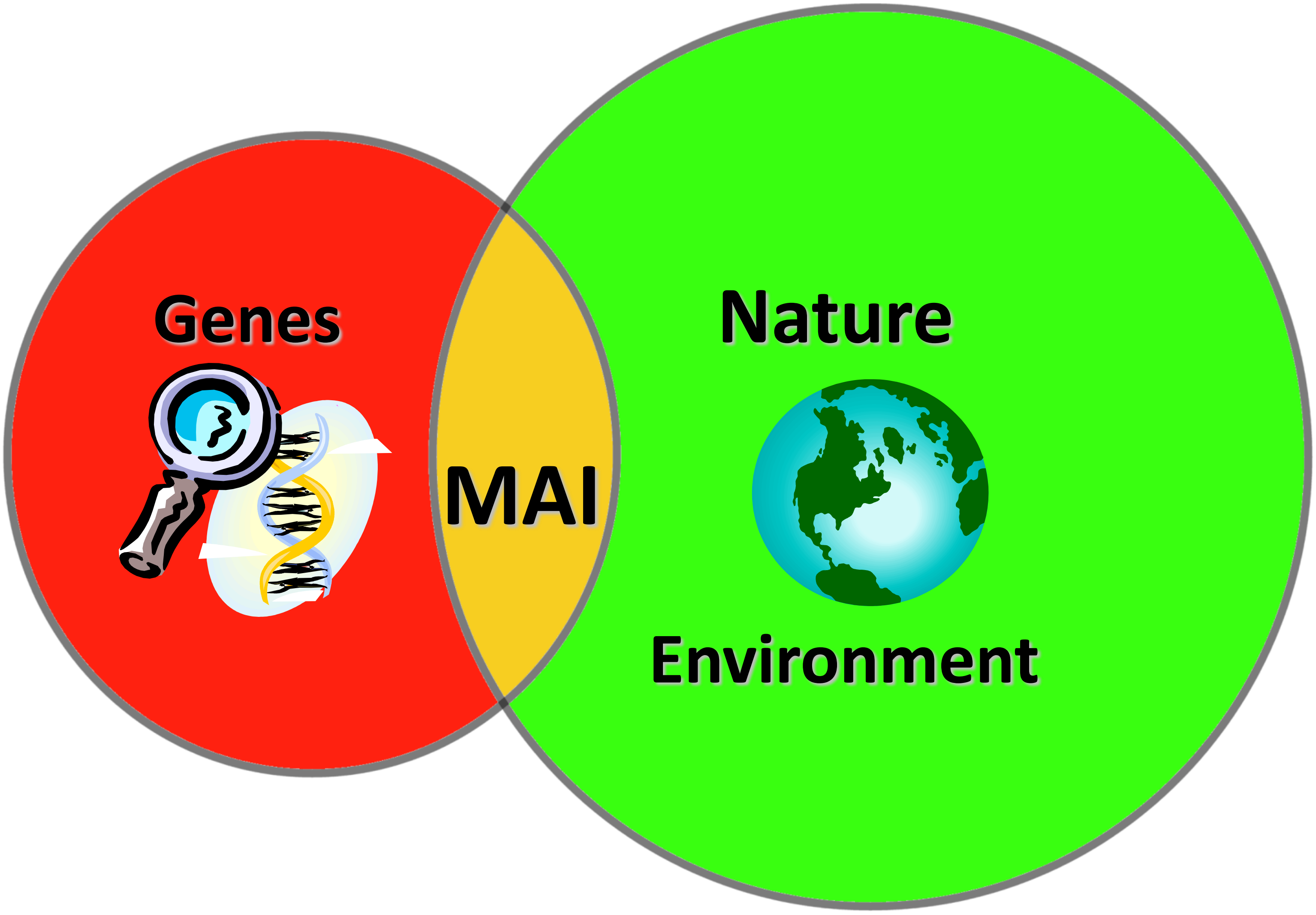
- Plus fréquente chez les sujets HLA **DR4**.
- Chez les sujets avec certains allèles du gène du **TNF** (HLA III).

Remarques :

- De nombreux **facteurs environnementaux** interviennent aussi certainement, ceux-ci sont encore mal connus, mais l'on sait que les hormones sexuelles jouent un rôle important, puisque beaucoup de MAI sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (lupus, thyroïdites).

- Il existe cependant certaines affections survenant avec une plus grande fréquence chez l'homme (maladie de Goodpasture, néphropathie à IgA, SPA).
La rencontre de microorganismes (mimétisme moléculaire) est certainement déterminante.

FACTEURS DE PRÉDISPOSITION



FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les infections : nombreux arguments :
une fréquence anormalement élevée d'anticorps anti virus d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques, le développement d'une atteinte cardiaque post-streptococcique, l'existence de kératites auto-immunes au cours d'infections herpétiques.
différents mécanismes : mimétisme moléculaire avec des auto-antigènes, activation polyclonale des lym B avec activation de clones autoréactifs,

Les hormones sexuelles survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance.
Deux hypothèses peuvent être envisagées :

1) des gènes de sensibilité ou de protection liés à l'X vis à vis des MAI pourraient intervenir,
2) l'imprégnation hormonale serait importante.

Les rayons ultraviolets caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus.

Prises médicamenteuses : incrimination du traitement par procaïnamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique. Les mécanismes diffèrent selon le type de toxiques (réactivité croisée avec un auto-antigène, modification d'un auto-antigène)

Substances toxiques : exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodermie (exposition à la silice)

MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION

- Les mécanismes conduisant à une production d'auto-Ac pathogènes par une rupture de la tolérance sont mal connus (rupture **multifactorielle)**

- **Court-circuit des lymphocytes T auxiliaires tolérants** : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non soi et un épitope du soi. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.

- **L'expression anormale des molécules HLA de classe II** à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression.

- **Un défaut de contrôle par des cellules T régulateurs** : comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T régulateurs constatés dans nombre de maladies auto-immunes

- **Une hyperactivité des lymphocytes T ou/et B** peut être due à une infection des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr, à une activation polyclonale ou encore à un défaut d'apoptose.

- **Défaut de tolérance vis à vis des auto-antigènes séquestrés** de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation.

NOTION DE MAI PAR AUTO-ANTICORPS ET MAI AVEC AUTO-ANTICORPS

- Auto-Ac : causes ou conséquences des MAI ?
- MAI par auto-AC ⇒ les Ac interviennent dans la pathogénicité ou les mécanismes lésionnels
- MAI avec auto-Ac ⇒ les Ac ne sont qu'un marqueur de la maladie : leur présence dans le sérum n'implique pas leur pathogénicité.

- preuve de la pathogénicité des auto-Ac :
  - possibilité du transfert de la maladie, ou des symptômes, par le sérum d'un animal atteint à un animal sain.
  - chez l'homme, transfert transitoire de la maladie ou de ses symptômes par les auto-Ac IgG de la mère au fœtus (Lupus néonatal, hyperthyroïdie néonatale,…).

PHYSIOPATHOLOGIE

- Les différentes approches diagnostiques biologiques en auto-immunité sont largement représentées par

  les **auto-anticorps** alors même que la majorité des lésions auto-immunes sont médiées par des **lymphocytes T** et éventuellement des **cytokines**.

- Il n'est pas contestable que certains auto-anticorps sont la **cause directe** des lésions, avec des preuves expérimentales solides, mais ceci est loin d'être la règle et ce n'est pas parce qu'un auto-anticorps est présent dans le sérum à une dilution de l'ordre du millionième qu'il est nécessairement **pathogène**. Il peut néanmoins avoir, alors, un **intérêt diagnostique**.

- Les mécanismes immunopathologiques sont divers et nous retrouvons tous les types de la classification des hypersensibilités de Gell et Coombs. Bien que des **IgE** dirigés contre le soi soient plutôt exceptionnels, dans les urticaires chroniques idiopathiques des auto-Ac anti-IgE et anti-récepteurs de l'IgE (FcεRI) ont été mis en évidence.

Mécanismes pathogènes des auto-Ac
Action directe sur la cellule cible ⊕ Liaison directe à la membrane cellulaire (R ou Ag exprimés) ⊕ Destruction par ADCC ⊕ Formation d'un CI in situ et cytolyse par activation du complément
Action directe sur l'Ag cible ⊕ Blocage de la fonction (ligands) ⊕ Neutralisation de l'activité (enzymes)
Action des CIC ⊕ Formation de CI solubles avec l'Ag ⊕ Activation du complément ⊕ Réaction inflammatoire (cytokines) ⊕ Dépôt des CI sur la cellule cible ⊕ Cytolyse par activation du complément in situ

PHYSIOPATHOLOGIE

° **Le type II**

- est dû aux **Ac cytotoxiques** ;
- sont retrouvés dans la plupart des MAI (ex : cytopénies AI, syndrome de Goodpasture) ;
- se fixent sur des Ag de la membrane des cellules (MBG) ou sur la matrice extra-cellulaire ;
- toxicité due à leur propriété d'activer la cascade du **complément** et font intervenir des **cellules cytotoxiques** par **ADCC**.

° **Le type III** :

- est la pathologie des **complexes immuns circulants** (CIC) ou formés in situ ;
- le LED et la néphrite lupique sont des prototypes.

° **Le type IV** :

- est l'**immunité cellulaire** ou hypersensibilité retardée ;
- des **cellules mononucléées** (Ly, mono, M∅, cellules NK) infiltrent les tissus.
- Les **LyTH1** sécrètent des cytokines inflammatoires et les lymphocytes TCD8 cytotoxiques (**CTL**) auto-réactifs jouent un rôle prépondérant ;
- la réaction AI dans les thyroïdites, le DID, la PR a une composante cellulaire.

° **Le type V** :

- est dû aux **Ac anti-récepteurs** ;
- nous retrouvons ce type d'Ac dans les pathologies thyroïdiennes (anti-R de la TSH) ;
- la myasthénie (anti-R de l'acétylcholine appelés aussi Ac. anti-muscle strié).

Rôle des auto-anticorps

Les auto-Ac peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons :

-En fixant et en **activant le système du complément** sur la membrane de la cellule portant l'antigène cible, provoquant la lyse de cette cellule (Anémie Hémolytique Auto-immune).

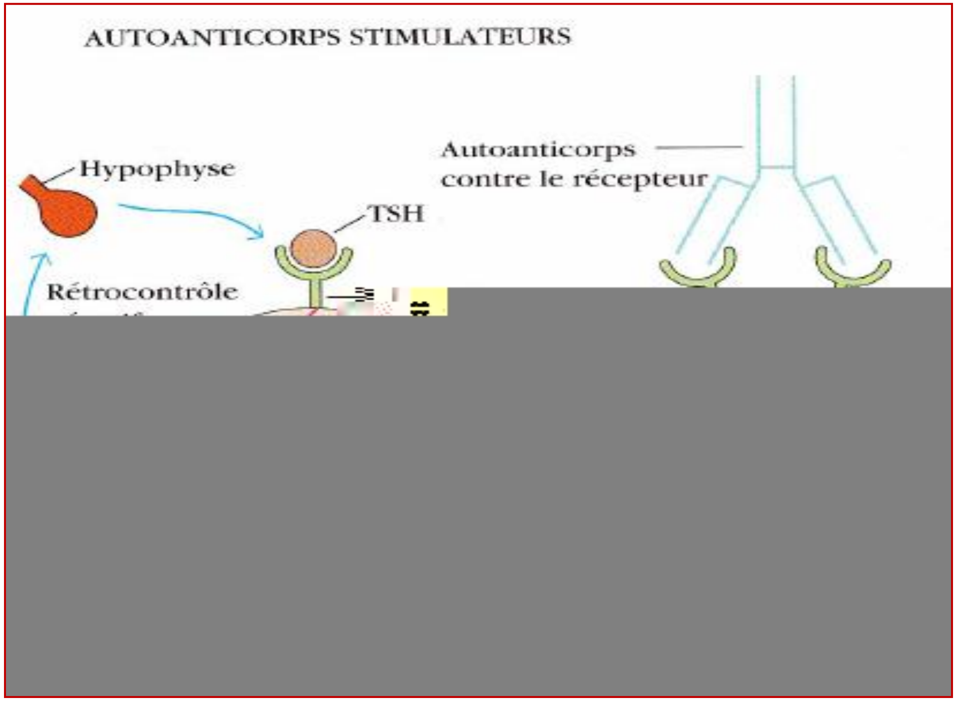
-En **opsonisant** la cellule ou la structure portant l'auto-antigène correspondant, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages (Purpura Thrombopénique Idiopathique).

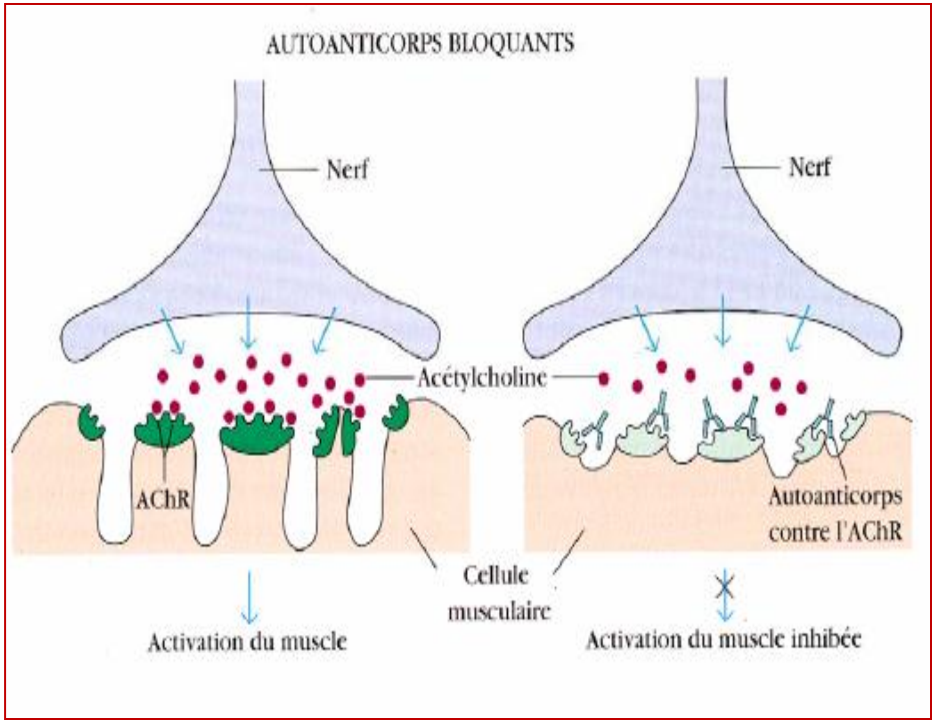
-En **modifiant le signal transmis par un récepteur** cellulaire, soit dans le sens de l'activation, comme les anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow, soit dans celui de l'inhibition, comme les anti-récepteurs de l'acétyl-choline dans la Myasthénie qui participent avec d'autres mécanismes au blocage de la plaque motrice.

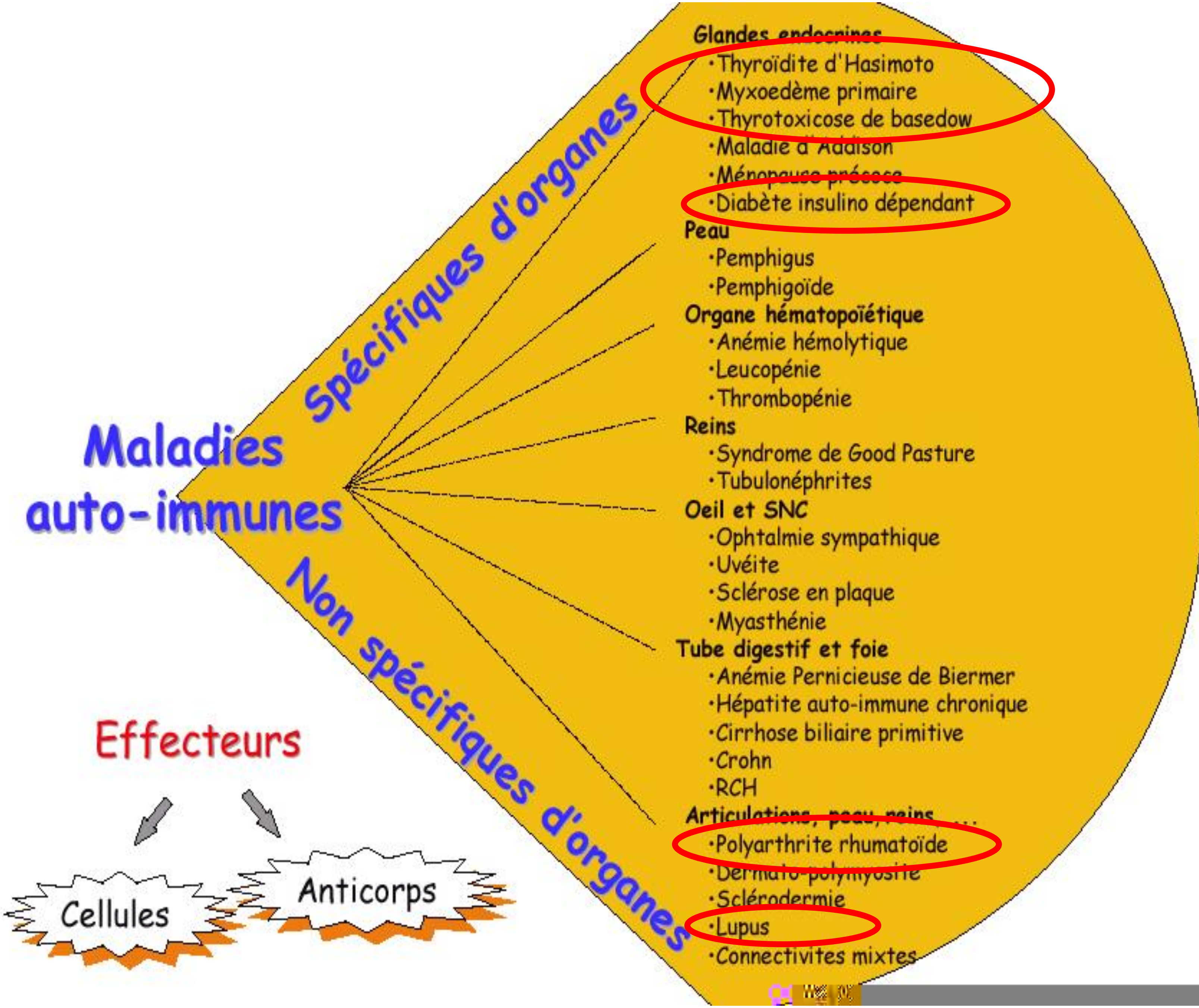
-En provoquant la formation durable de **Complexes Immuns Circulants** (CIC) qui pourront se déposer dans les vaisseaux et entraîner des lésions de vascularite dans divers organes, sans rapport avec la spécificité tissulaire des auto-anticorps (Lupus Erythémateux Systémique).

-En **formant in situ des complexes immuns** générant une réponse inflammatoire et une altération de l'organe cible (Pemphigus, Pemphigoïde, syndrome de Goodpasture).

Rôle des auto-anticorps





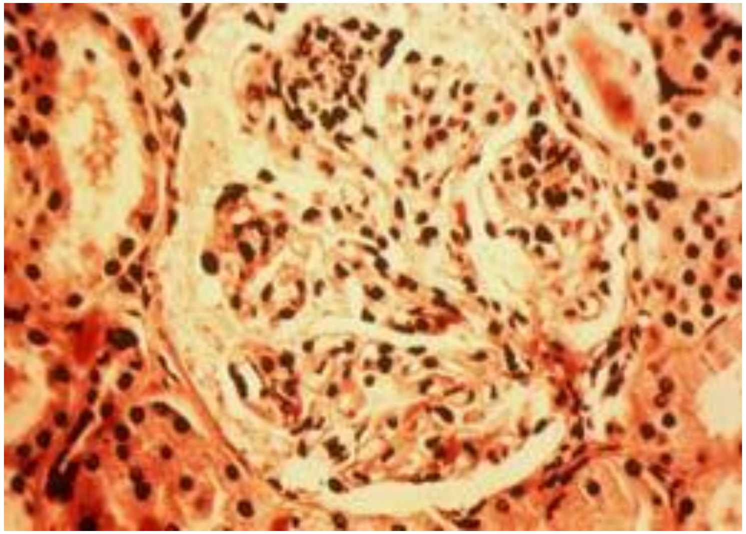


Maladies auto-immunes
Spécifiques d'organes
Non spécifiques d'organes
Glandes endocrines
·Thyroïdite d'Hasimoto
·Myxoedème primaire
·Thyrotoxicose de basedow
·Maladie d'Addison
·Ménopause précoce
·Diabète insulino dépendant
Peau
·Pemphigus
·Pemphigoïde
Organe hématopoïétique
·Anémie hémolytique
·Leucopénie
·Thrombopénie
Reins
·Syndrome de Good Pasture
·Tubulonéphrites
Oeil et SNC
·Ophtalmie sympathique
·Uvéite
·Sclérose en plaque
·Myasthénie
Tube digestif et foie
·Anémie Pernicieuse de Biermer
·Hépatite auto-immune chronique
·Cirrhose biliaire primitive
·Crohn
·RCH
Articulations, peau, reins, ...
·Polyarthrite rhumatoïde
·Dermato-polymyosite
·Sclérodermie
·Lupus
·Connectivites mixtes
Effecteurs
Cellules
Anticorps

RADIOLOGIQUES



HISTOLOGIQUES



BIOLOGIQUES

NON SPÉCIFIQUES

Syndrome inflammatoire non spécifique

- VS accélérée
- CRP
- Electrophorèse des protéines sériques : hypergammaglobulinémies polyclonales (touchant tous les isotypes) fréquentes et importantes (surtout pour les IgG) au cours du lupus systémique et du syndrome de Sjögren, traduisant une activation importante des lymphocytes B
- Profil protéique sérique

Autres

- NFS
- Fonction rénale : urée, créatinine, protéinurie des 24h
- Complément : CH50, C3 et C4
- Les cryoglobulines : Ig sériques qui précipitent au froid et se redissolvent au chaud : le prélèvement et l'acheminement de l'échantillon avec une température la plus proche de 37°C, les cryoglobulines sont ensuite recherchées à intervalle régulier, à 4°C, jusqu'à 7 jours

BIOLOGIQUES

SPÉCIFIQUES

Recherche des auto-anticorps

- Anticorps Anti-Nucléaires (AAN) = Facteurs Anti-Nucléaires (FAN)
- Facteurs Rhumatoïdes (FR)
- les anticorps anti-phopholipides
- Anticorps anti-mitochondries
- Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)
- anticorps anti-peptides citrulinés (anti-CCP)

Facteurs neuro-endocriniens

-Hormones sexuelles

Facteurs génétiques

-HLA

-Non-HLA

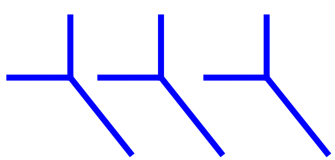
Facteurs environnementaux

-virus, UV, -médicaments…

MALADIE LUPIQUE

Réponse immune inadaptée

Production d'AAN



Mécanismes pathogènes

- Ac cytotoxiques
- Dépôts CI (pathogènes) :
  - glomérulonéphrites
  - vascularites
  - arthrites

Paramètres immunologiques

AIDE

EXAMEN CLINIQUE +++

DIAGNOSTIC

Auto-anticorps (AAN)

Classe IgG
Titre élevé
Forte affinité

1 Savoir prescrire leur recherche

2 Savoir interpréter les résultats

En règle générale : les auto-Ac sont plus des <u>témoins</u> que des acteurs des MAI

ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

→ Les anticorps anti-nucléaires (AAN) :

- groupe hétérogène d'auto-anticorps
- réagissant avec divers constituants du noyau

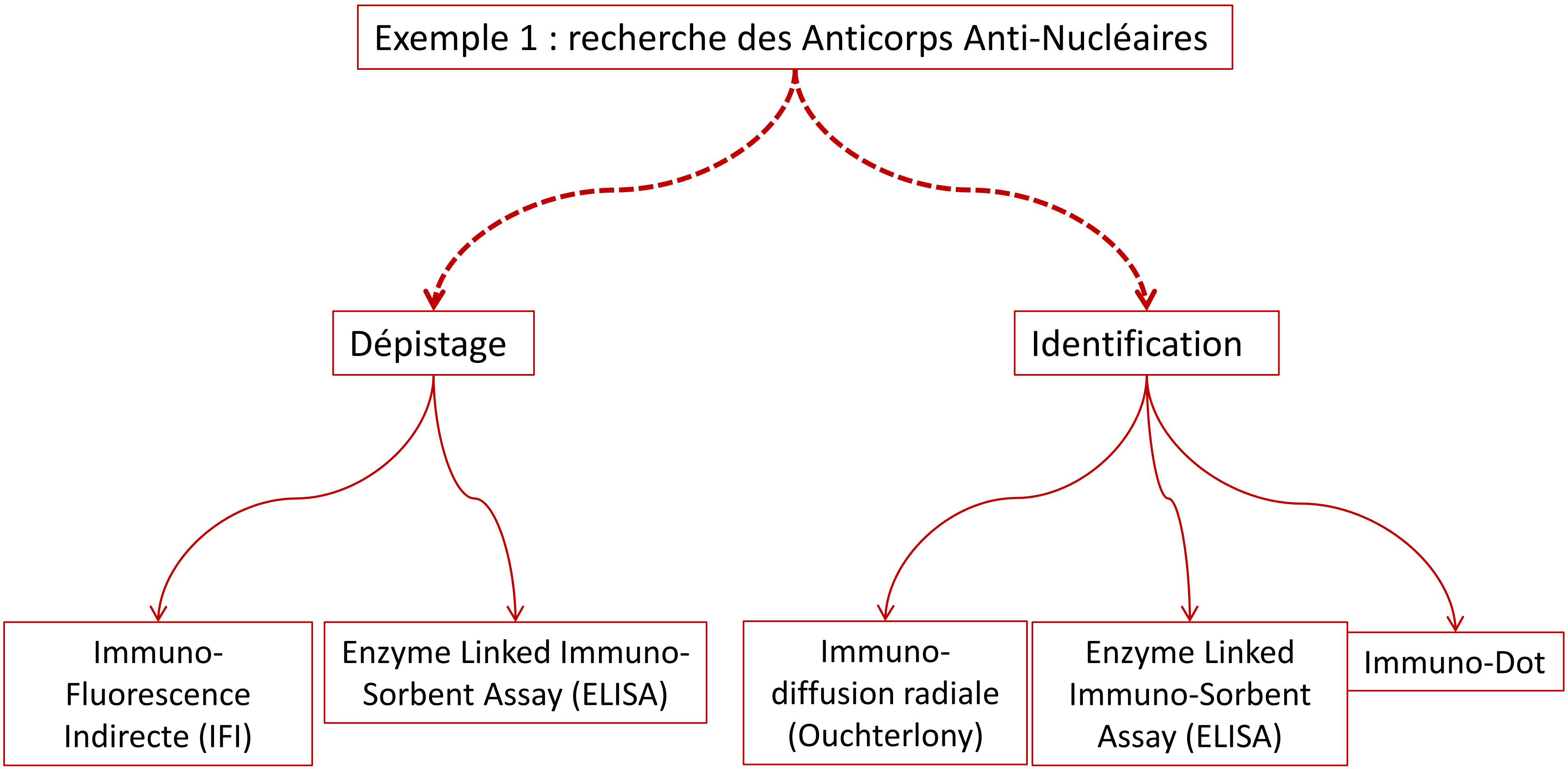
→ Intérêt : diagnostic, classification et suivi thérapeutique des connectivites

→ Recherchés par IFI (HEp2 ou HEp2000)

→ Cibles antigéniques d'intérêt :

- anti-**ADN natif**
- anti-**antigènes solubles** (Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70, …) ou anti-**ENA** (Extractable Nuclear Antigens)

DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES



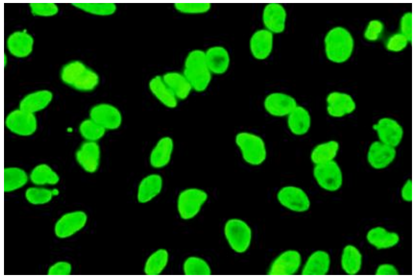
TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES UTILISEES

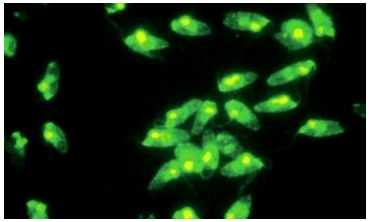
- Recherche des AAN par :

  - IFI (sur cellules HEp-2*).
  - IFI (sur cellules HEp-2000***).

1- Recherche des Ac.anti-ADNn par :

- RIA (FARR)
- ELISA
- IFI (Crithidia luciliae)
- Immuno-dot

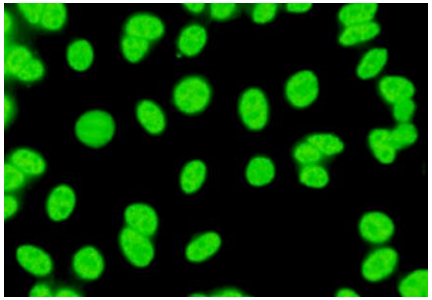


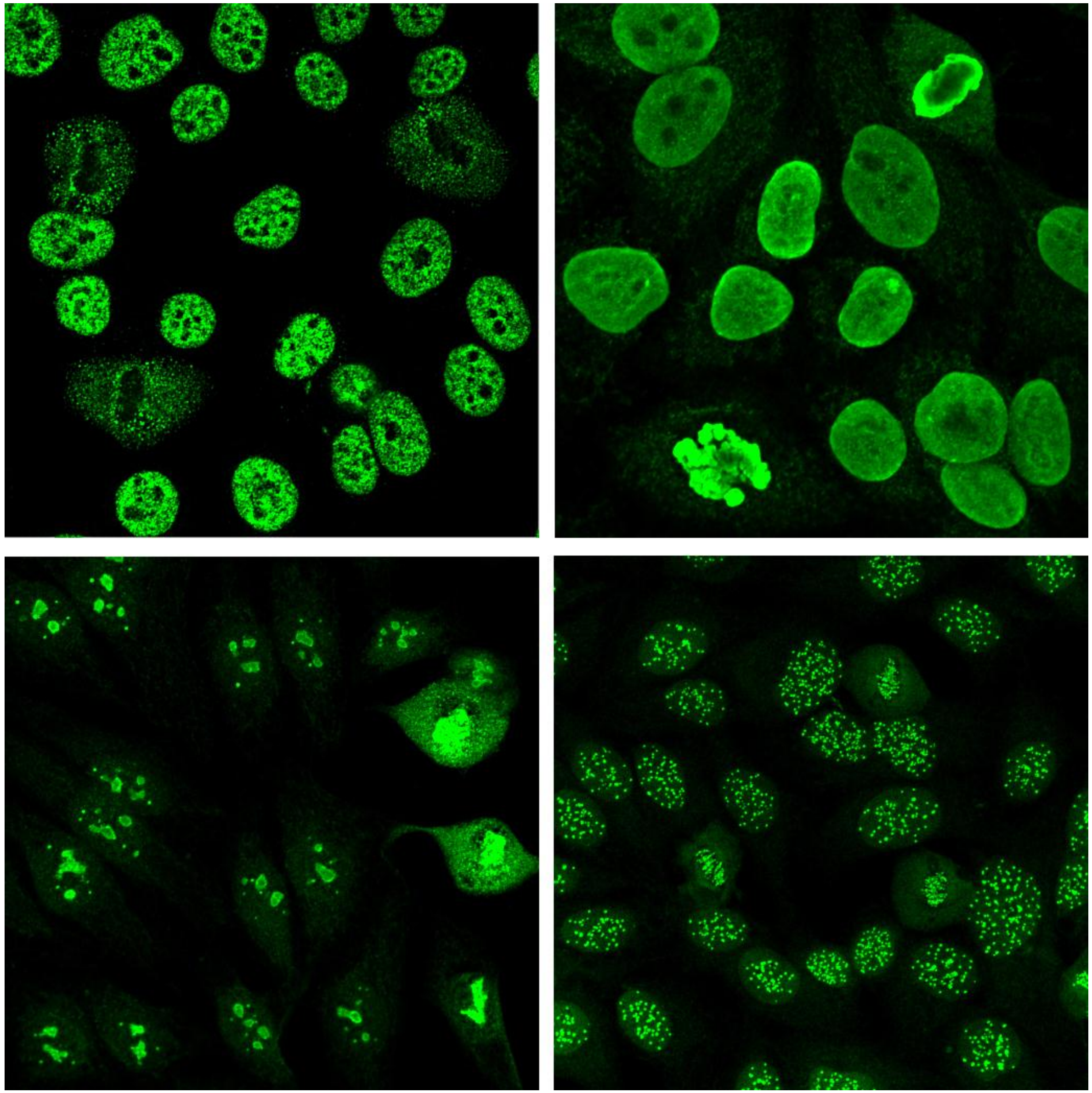


IFI (CL)

2- Recherche des Ac.anti-antigènes nucléaires solubles par :

- IPG (Ouchterlony, Electrosynérèse)
- ELISA (Sm, RNP, SSA, SSB, Scl70, Jo1)
- Immuno-dot
- Immuno-blot





Moucheté

Homogène

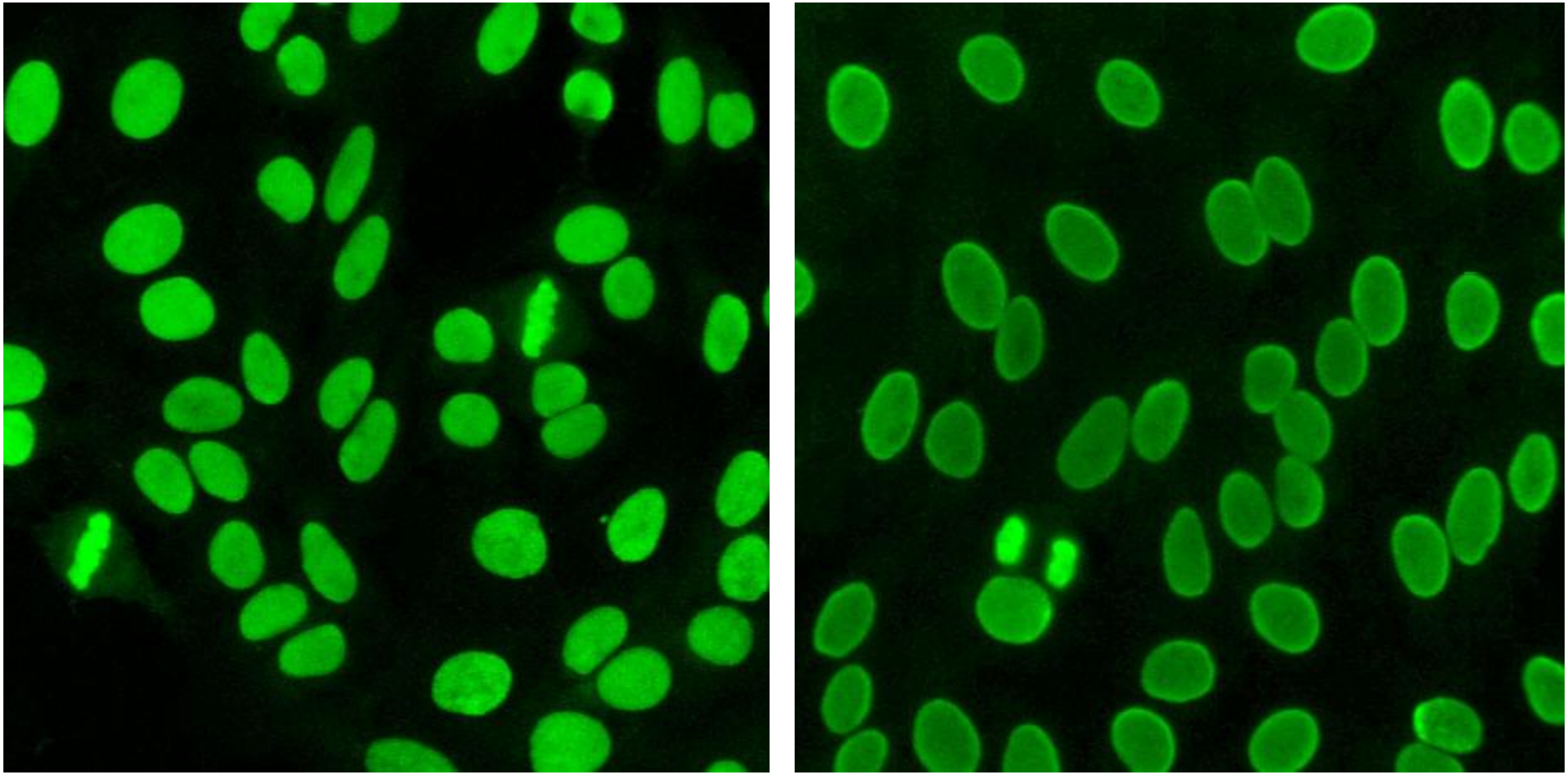
Nucléolaire

Centromérique

ASPECTS D'IMMUNOFLUORESCENCE SUR CELLULES HEp-2 OU HEp-2000

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

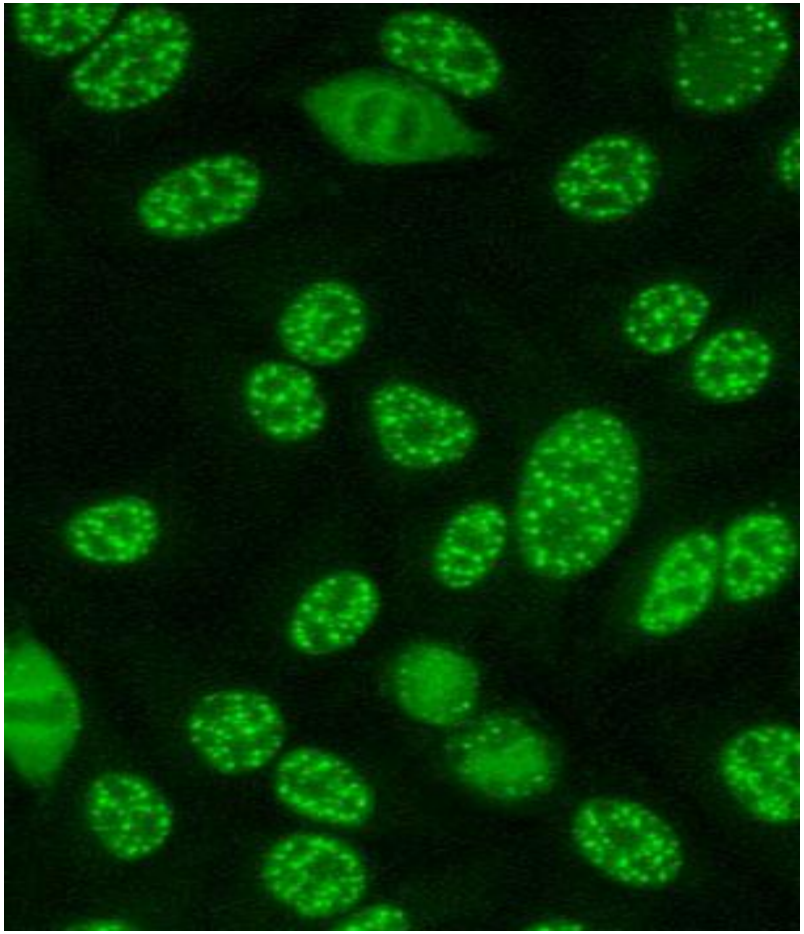
Dépistage

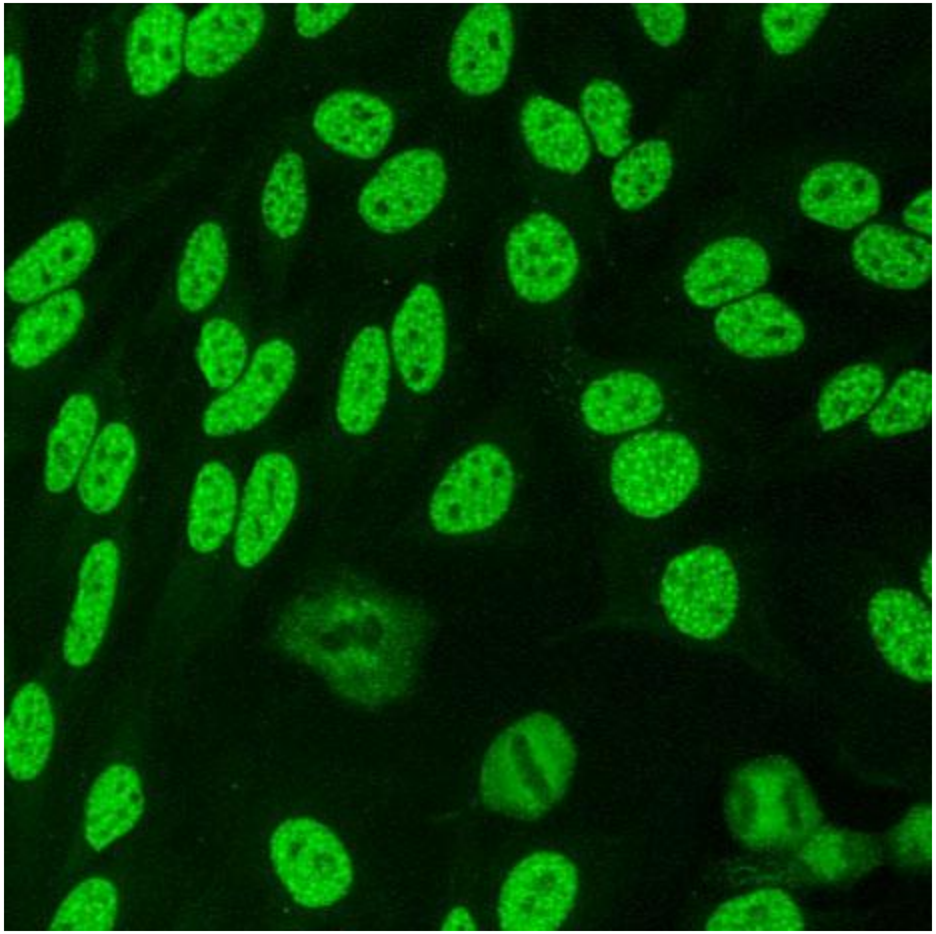


Aspect homogène

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage

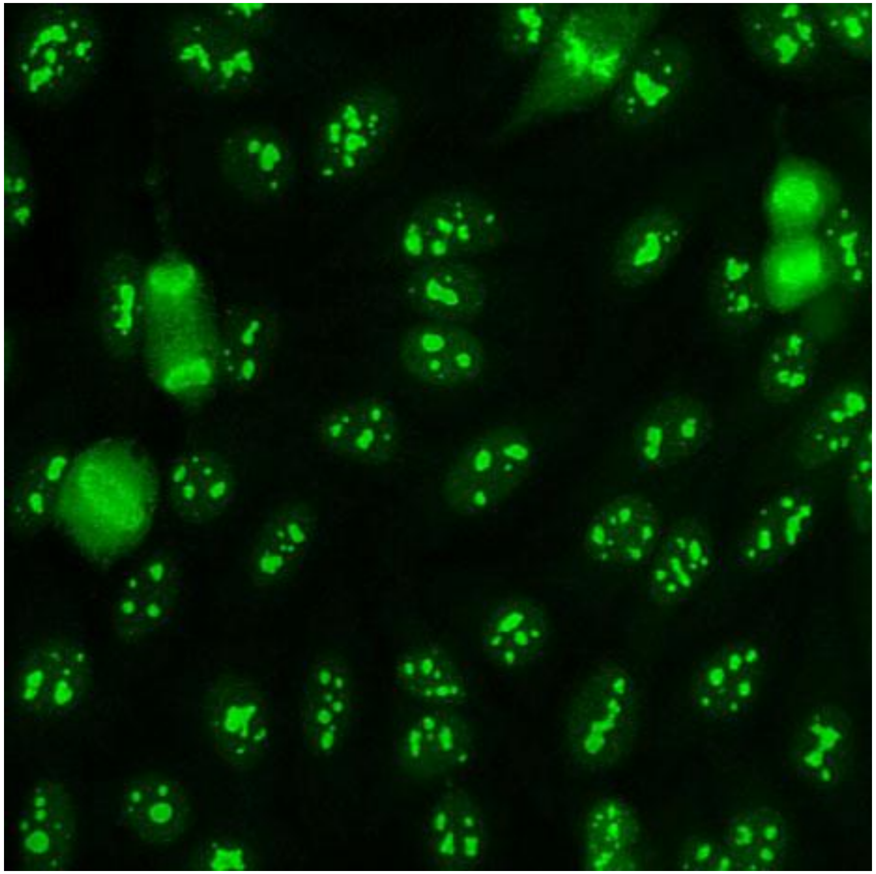


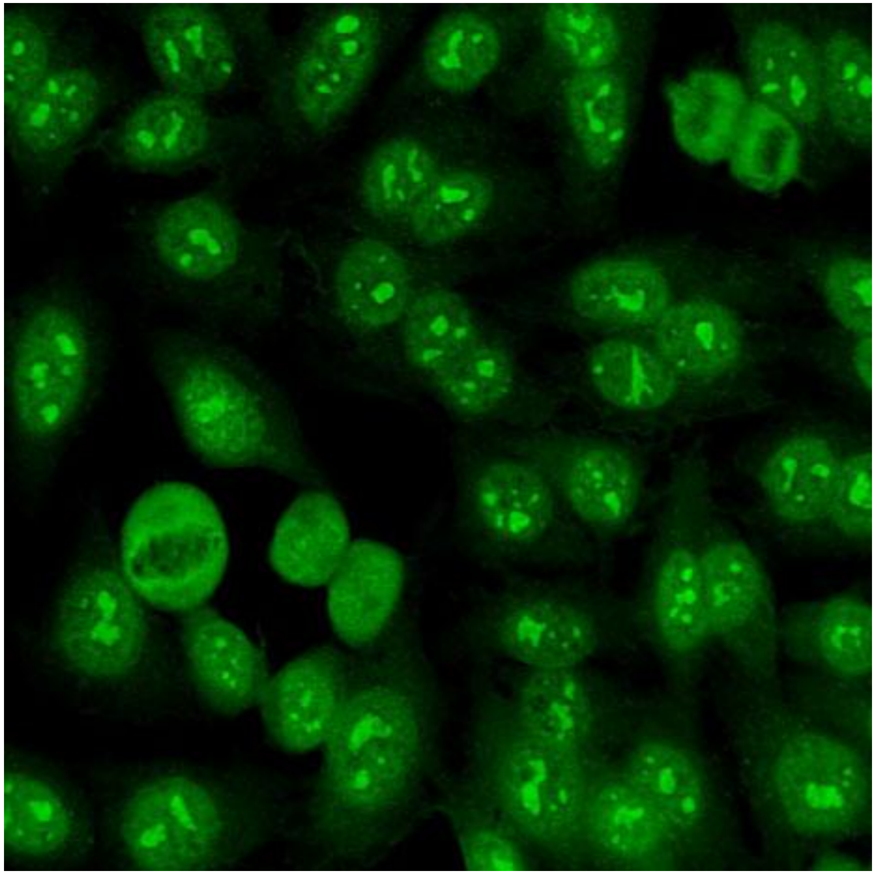


Aspect moucheté

Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage

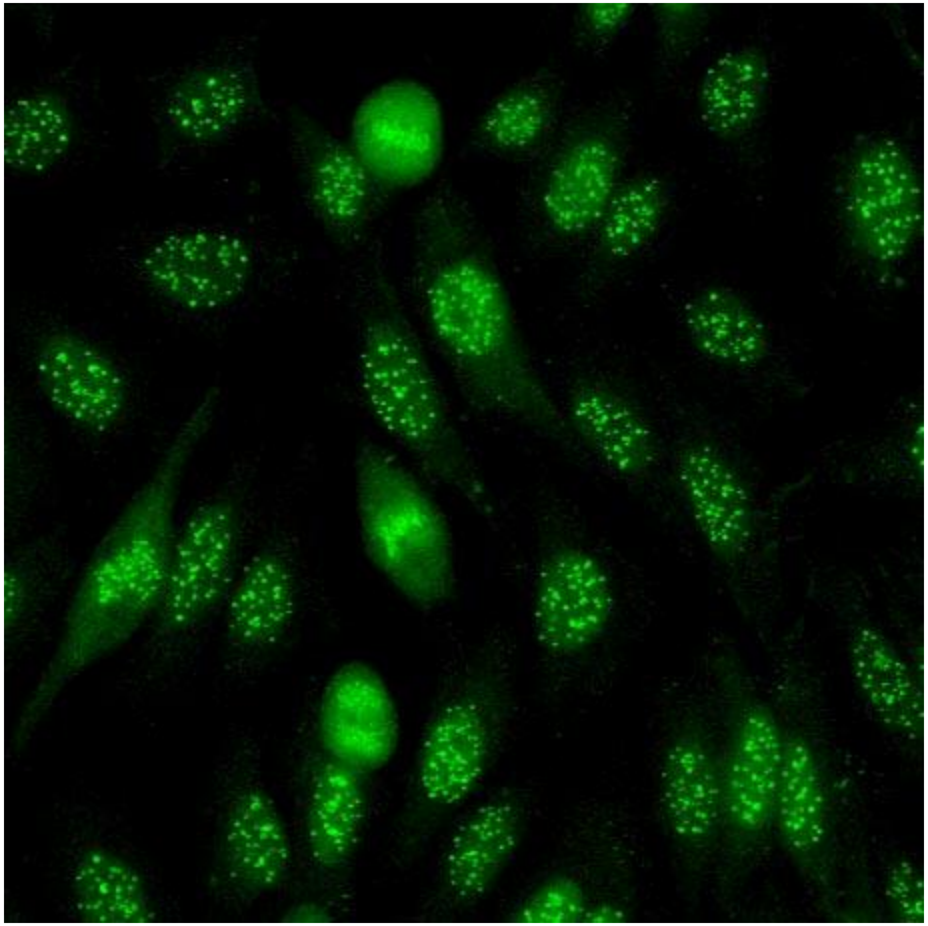




Aspect nucléolaire

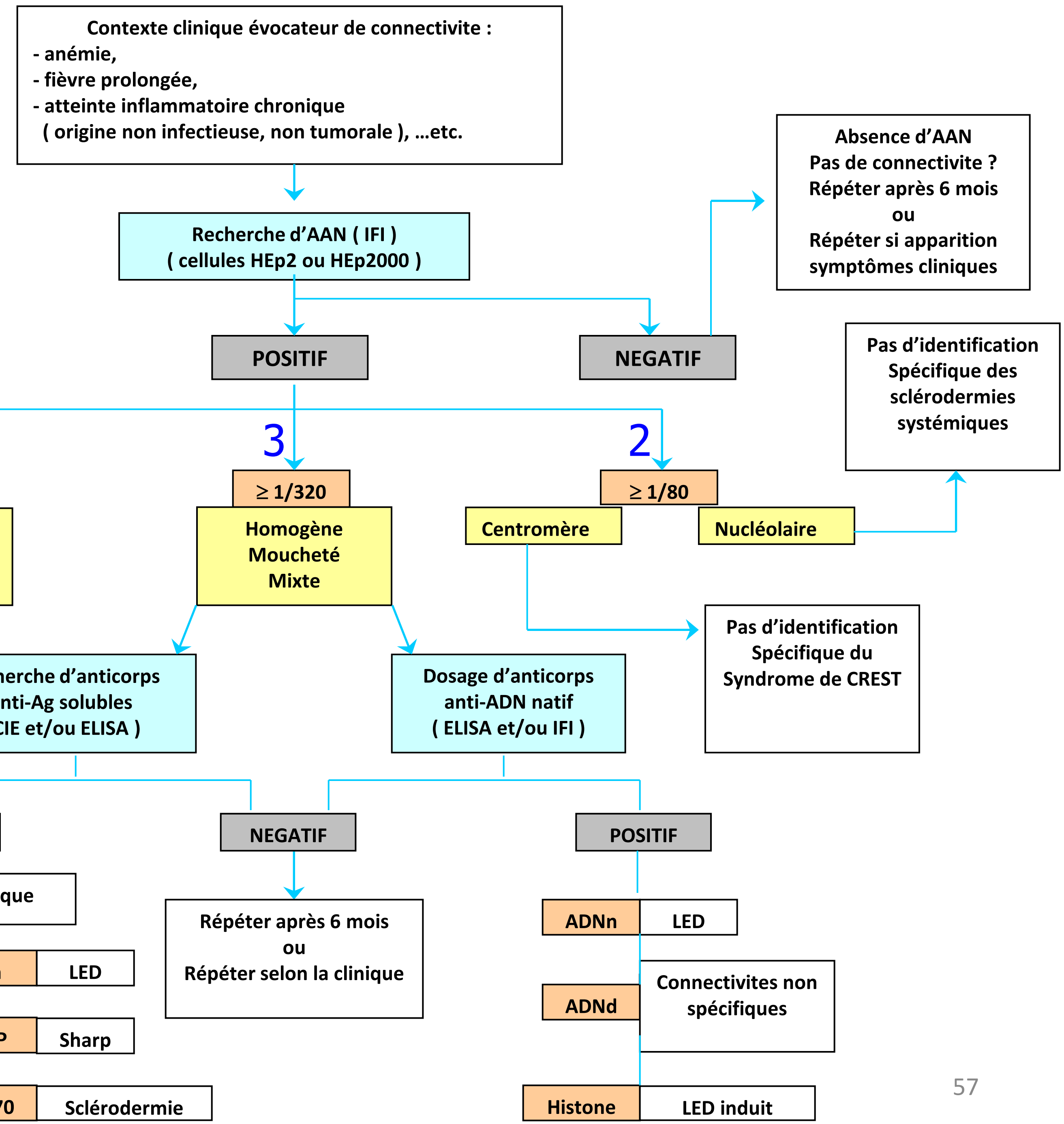
Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Dépistage



Aspect centromérique

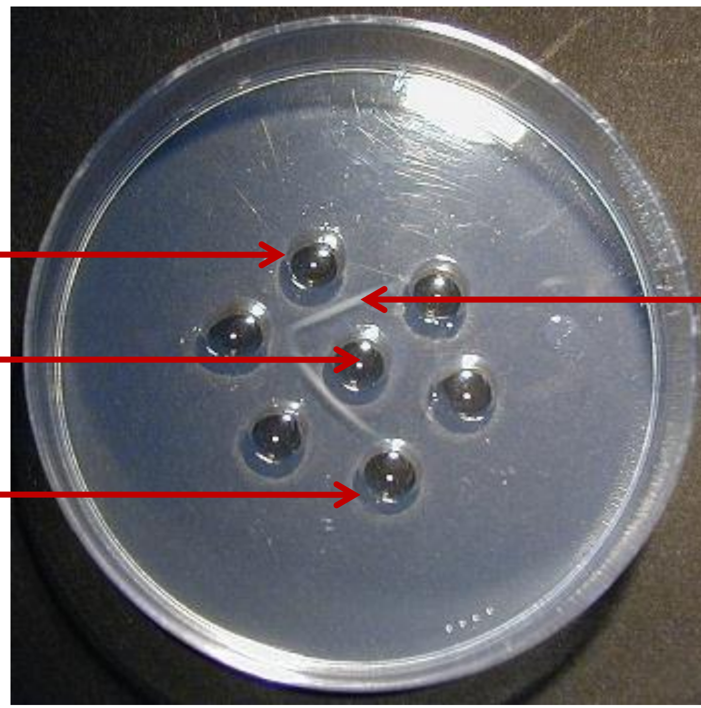
Démarche diagnostique devant une suspicion de connectivite



Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

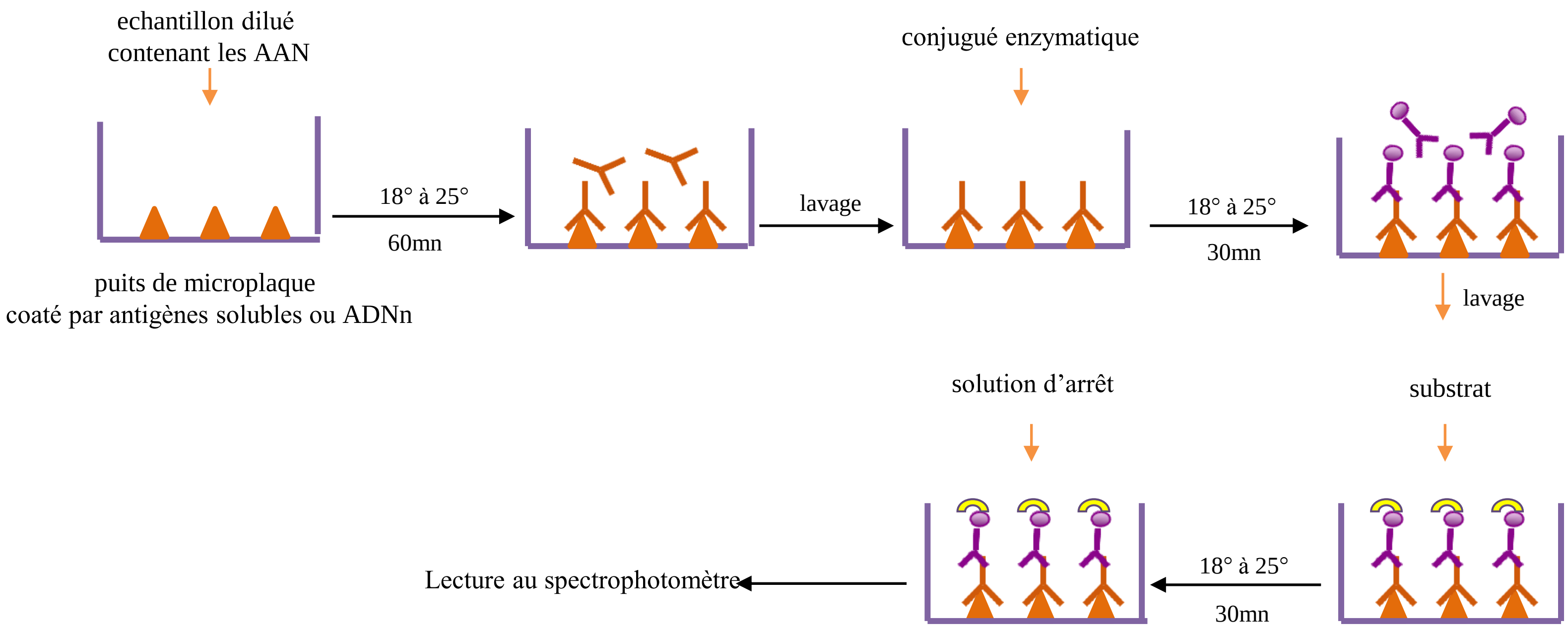
Immuno-diffusion radiale (Ouchterlony)



Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

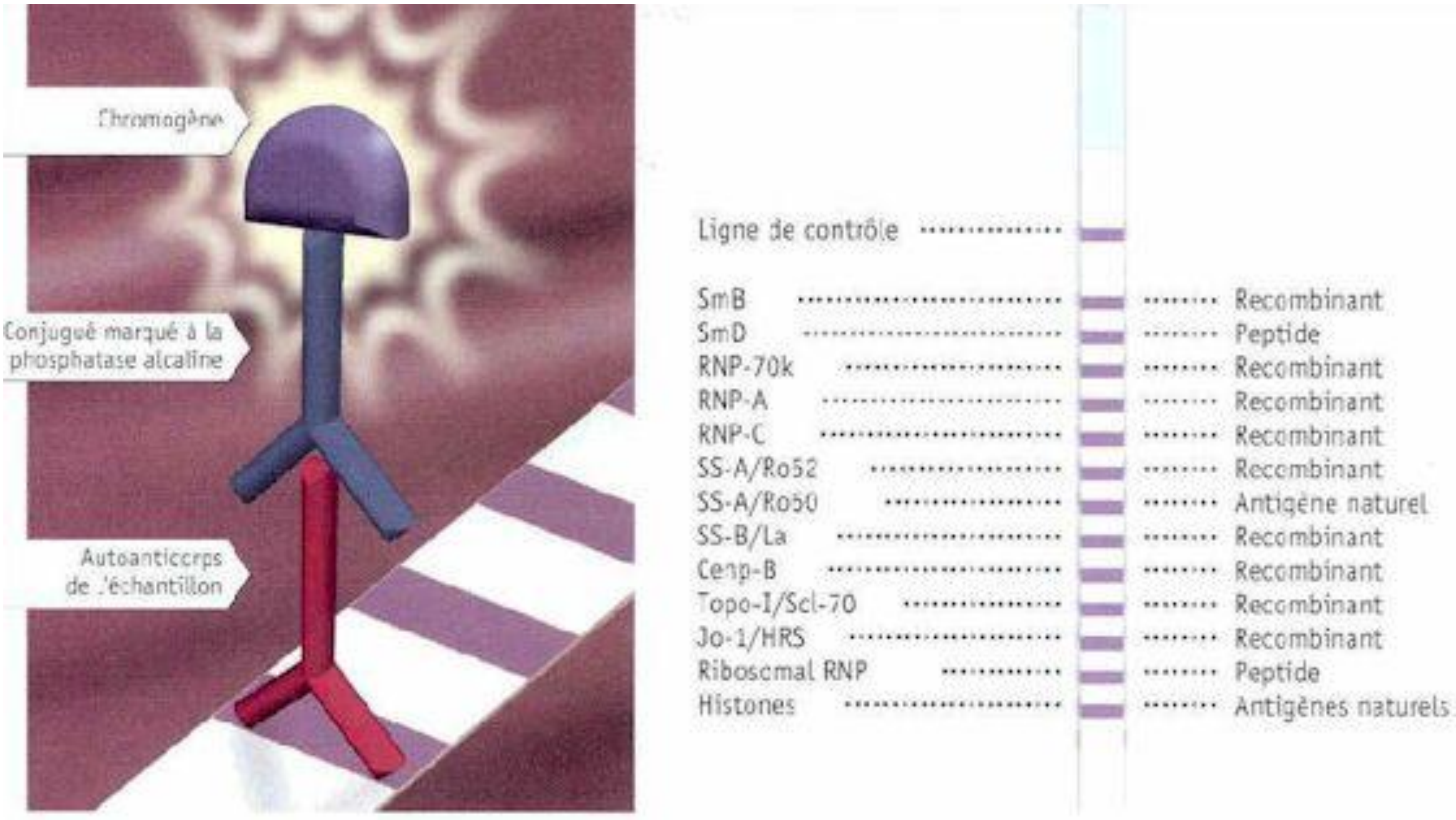
Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA)



Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

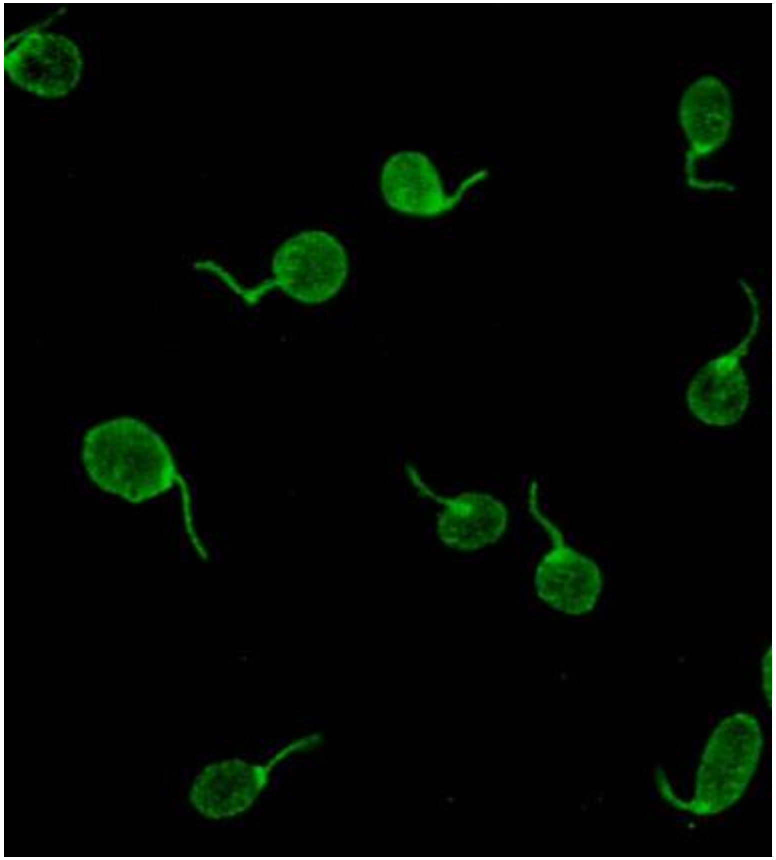
Immuno-dot



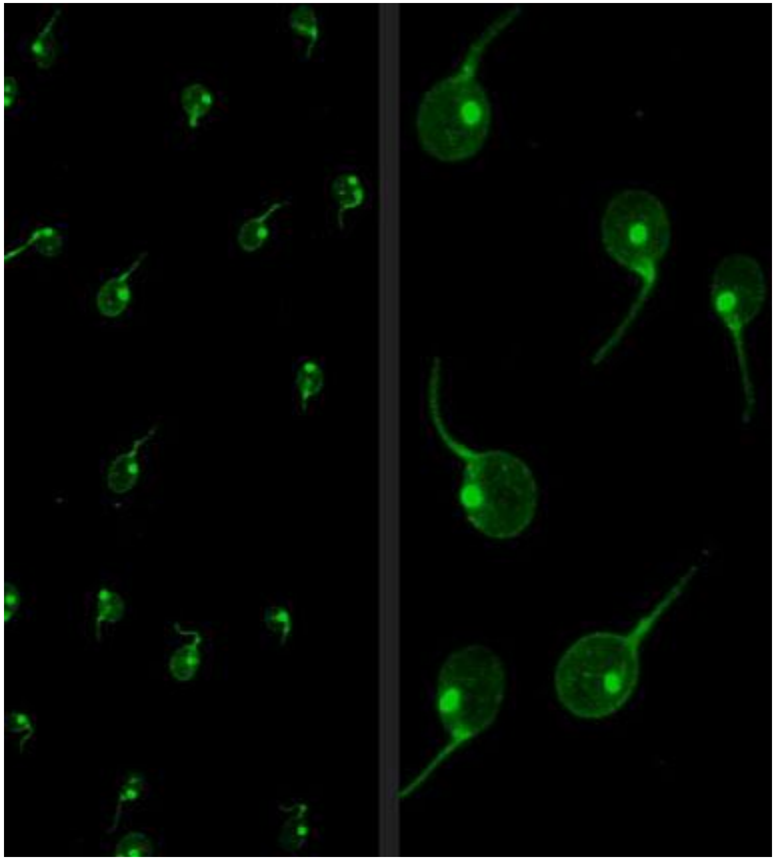
Exemple 1 : recherche des Anticorps Anti-Nucléaires

Identification

IFI sur Crithidia lucilea



Négatif



Positif

Exemple 2 : recherche du facteur rhumatoïde

- auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G
- classe Ig M en général, donc pentavalents, ce qui permet de
- les déceler par des techniques d'agglutination
  - test au latex, où on fait agir le sérum du malade sur des particules de latex recouvertes d'immunoglobuline G.
  - test de Waaler Rose, GR de moutons recouverts d'IgG
- ou par néphélémétrie laser

PRINCIPALES MALADIES AUTOIMMUNES

MAI spécifiques d'organes

Système endocrinien
- Thyroïdite de Hashimoto, Maladie de Basedow
- Diabète de type 1
- Maladie d'Addison

Système hématopoïétique
- Anémie hémolytique autoimmune
- Thrombopénie autoimmune
- Neutropénie autoimmune

Système neuromusculaire
- Myasthénie
- Polyneuropathies autoimmunes
- Sclérose en plaques

Peau
- Pemphigus et autres maladies bulleuses
- Vitiligo

Autres
- Polyarthirte primitive
- Maladie de Biermer
- Syndrome de Goospasture
- Myocardite rhumatismalerhumatoïde
- Syndrome de Sjögren
- Maladie coeliaque
- Hépatites auto-immunes, Cirrhose Biliaire Primitive

MAI non spécifiques d'organes (systémiques)

- Lupus érythémateux disséminé
- Polymyosite,Dermatopolymyosite
- Sclérodermie

PRINCIPAUX ANTICOROS DIRIGÉS CONTRE DES ANTIGENES SOLUBLES

- Principaux Ac. dirigés contre des antigènes solubles avec leur sensibilité en % et leur spécificité (moyenne +, bonne ++, très bonne +++)

- Anti-Sm $\Rightarrow$ LED, 10%, +++

- Anti-RNP $\Rightarrow$ Connectivite mixte, 95%, +

- Anti-SSA $\Rightarrow$ LED 40%, Sjögren isolé 80%,++

- Anti-SSB $\Rightarrow$ LED 15%, Sjögren 60%, ++

- Anti-centromère $\Rightarrow$ syndrome de CREST* 70%, ++

- Anti-SCL70 $\Rightarrow$ Sclérodermie toutes formes confondues 30%, syndrome de CREST 13%, +++

* syndrome de CREST : forme particulière de sclérodermie, avec Calcifications, Atteinte œsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies.